

《症例報告》

Felty 症候群の一部検例

溝渕 樹¹⁾, 安富義親¹⁾, 車田賢太郎²⁾, 頼田顕辞³⁾, 黒田直人³⁾

要旨：症例は87歳男性。関節リウマチ（RA）の治療中に肺炎のため近医で入院治療を受けていたが、白血球減少が見られ当科を紹介。入院後、Felty 症候群と診断。肺炎治療後、プレドニン投与で白血球は増加し、臨床症状も改善し退院。その後、間質性肺炎を発症し再入院。喀痰からニューモシスチス・イロベティDNAPCRが陽性であり、ニューモシスチス肺炎（PCP）として治療を開始。呼吸不全、慢性腎不全が進行し、心筋梗塞も発症し死亡。病理解剖では、肺から病原体は検出されず間質性肺炎を認めた。カンジダの血流感染も認めた。PCPを契機に間質性肺炎が進行したものと考えられた。自己免疫疾患に発症する間質性肺炎は感染症との鑑別が困難であり、合併する肺炎の治療に難渋する場合は免疫抑制を強力にすることも考慮すべきである。

キーワード：関節リウマチ, Felty 症候群, ニューモシスチス肺炎, 間質性肺炎

はじめに

1924年アメリカの内科医 A. フェルティが、体重減少、皮膚の色素沈着、脾臓の腫大、血液中の白血球の減少を示す成人関節リウマチ（RA）を報告したが、その後 RA に、白血球減少、脾腫が見られた場合 Felty 症候群と診断される。この疾患では、白血球減少とその機能低下のため、感染症を合併しやすく、これがしばしば死因となる。RA 治療中に白血球減少が見られ Felty 症候群と診断された一部検例を経験したので報告する。

症例

患者：87歳、男性。

主訴：発熱、白血球減少。

既往歴：RA、慢性腎臓病、てんかん、逆流性食道炎、緑内障、白内障。

内服薬：カルバマゼピン、サラゾスルファピリジン、プレガバリン、アロプロソノール、ボノブラザン、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、酸化マグネシウム、セシノシド。

現病歴：数年来、RA として近医で治療を受けていた。201X 年3月13日頃から全身倦怠感が出現、3月

23日前医受診。肺炎、腎不全増悪、白血球減少を認め、抗菌薬治療を開始。高熱が持続し、白血球減少も改善しないために、3月30日に当科を紹介され入院。

現症：意識清明。血圧128/65mmHg、脈拍59/min、呼吸数14/min、体温36.0℃、SpO₂ 98%（室内気）、表在リンパ節腫大なし。

胸部：呼吸音清、心雑音なし。

腹部：平坦、軟、圧痛なし。

手指：関節に変形あり。下肢：浮腫なし。

膝：関節腫脹あり。

血液検査所見（表1）：検尿では蛋白（±）、潜血（±）。血算では汎血球減少を認めた。低蛋白血症、軽度の腎障害、低 Na 血症、炎症所見を認めた。

表1 初診時検査所見

検尿		RBC： <u>269×10⁴ /μl</u>	GOT：21 U/L
pH：6.5		Hb： <u>7.5 g/dl</u>	GPT：2 U/L
比重：1.001		Ht： <u>23.2 %</u>	LDH：111 U/L
糖：（－）		MCV：86.3 fl	ALP：215 U/L
ケトン体：（－）		MCH：27.9 pg	T-Bil：0.3 mg/dl
ビリルビン：（－）		MCHC：32.3 %	TP： <u>6.4 g/dl</u>
ウロビリノゲン：正常		Plt.： <u>12.9×10⁴ /μl</u>	Alb： <u>2.2 g/dl</u>
潜血：（±）		WBC： <u>1410 /μl</u>	BUN： <u>25.1 mg/dl</u>
蛋白：（±）		Neut-Band： <u>0.5 %</u>	Cre： <u>1.48 mg/dl</u>
		Neut-Seg： <u>12.0 %</u>	eGFR： <u>35</u>
		Eos：3.5 %	UA：4.6 mg/dl
		Baso：1.0 %	Na： <u>129 mEq/l</u>
		Mono：13.0 %	Cl： <u>99 mEq/l</u>
		Lymph：66.5 %	K： <u>4.3 mEq/l</u>
		Aty-Lymph：0 %	CRP： <u>9.55 mg/dl</u>
		E.Blast：0	PCT： <u>0.13 ng/ml</u>
		PT：12.9 sec	β2MG： <u>11.7 mg/l</u>
		INR：1.1	Fe： <u>27 μg/dl</u>
		APTT：34.4 sec	TIBC： <u>190 μg/dl</u>
		Fib：265 mg/dl	フェリチン： <u>137.8 ng/ml</u>
		FDP：7.3 μg/ml	FPG：103 mg/dl

¹⁾ 高知赤十字病院 内科

²⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

³⁾ 高知赤十字病院 病理診断科部

胸腹部 CT (図1) : 肺野では両側下肺野背側の肺炎像を認め、腹部では脾腫、左大殿筋内に低吸収域を認めた。

入院後の経過 (図2) : 入院後、薬剤性の白血球減少を疑い、服用薬を中止して抗菌薬を投与し経過をみたが、血球減少は回復せず GCSF を併用した。白血球数は GCSF に反応し増加し、解熱も見られたため、抗菌薬と GCSF を中止した。中止後、白血球減少と炎症の再燃が見られ、骨髓穿刺、気管支鏡を行い抗菌薬と GCSF を再投与を開始した。骨髓穿刺では、好中球系の左方移動が見られた。異型細胞は見られなかった (図3)。気管支鏡検査でも特異な所見はなかった。また、CT で見られた左大殿筋の低吸収域は生検の結果、筋委縮であった。その時点で免疫関連の検査結果 (表2) などが判明し、Felty 症候群と診断した。アザルフィジン

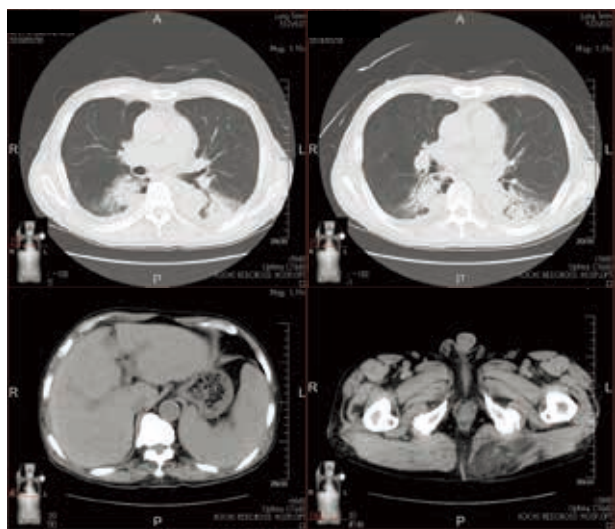


図1 胸腹部 CT 両側肺炎像、脾腫、左大殿筋低吸収域

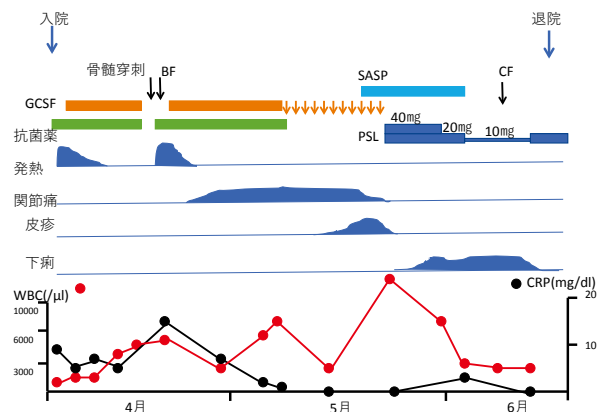


図2 臨床経過図

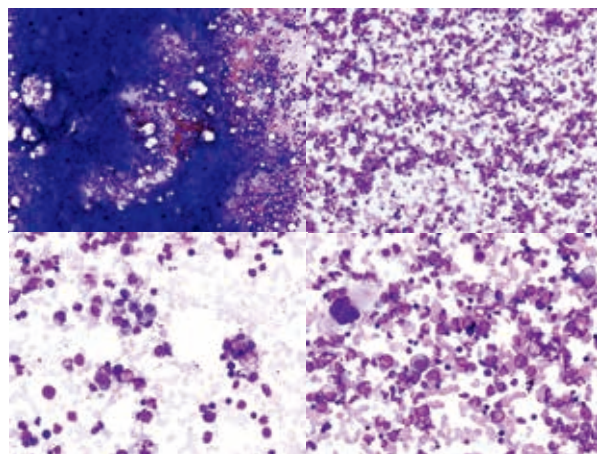


図3 骨髓穿刺所見 (有核細胞数34.3万、巨核球数123)

表2 入院後検査所見

IgG :	2324 mg/dl	RF :	6
IgA :	839 mg/dl	CRP :	3.98 mg/dl
IgM :	108 mg/dl	ANF :	40倍
C3 :	49 mg/dl	MMP-3 :	21.6
C4 :	1 mg/dl	抗CCP抗体 :	2076U/ml
CH50 :	10 U/ml	C-ANCA :	(-)
		P-ANCA :	(-)
		遊離L鎖κ :	106mg/dl
		遊離L鎖λ :	199mg/dl
		κ/λ比 :	0.53
		M蛋白 :	(-)
		1:38DG :	4.1 pg/ml
		アスペルギルス :	0.5

関節エコー: 両手関節炎、両側膝関節炎あり。RAに矛盾しない。

現、両手に血管炎を疑う皮疹の出現が見られた。一時サラズスルファピリジンを開いたが、症状の改善が見られず、白血球数も減少したままでありプレドニン (PSL) 40 mg / 日から開始した。白血球数は増加し、関節痛も軽快し、手の皮疹も消失した。PSL 開始後、下痢など体調不良を訴え、PSL の内服拒否があり、一時休薬したが20mg / 日まで減量し退院した。

退院後、数日前から動けなくなり近医に緊急搬送され、間質性肺炎が見られたため7月31日に当院を紹介され再入院した。喀痰のニューモシスチス・イロベティDNA PCR が陽性であり、PCP としてST 合剤とステロイドパルス療法を開始した。呼吸不全、腎不全が進行し脳梗塞、心筋梗塞を発症し死亡した。

病理解剖が行われ、主病変として1) RA 2), 間質性肺炎 (びまん性肺胞障害, 気管支肺炎) (図4), 3) 播種性カンジダ症, 4) 偽膜性腸炎, 5) 急性心筋梗塞, 6) 非細菌性血栓性心内膜炎, 7) アミロイドーシスが認められた。

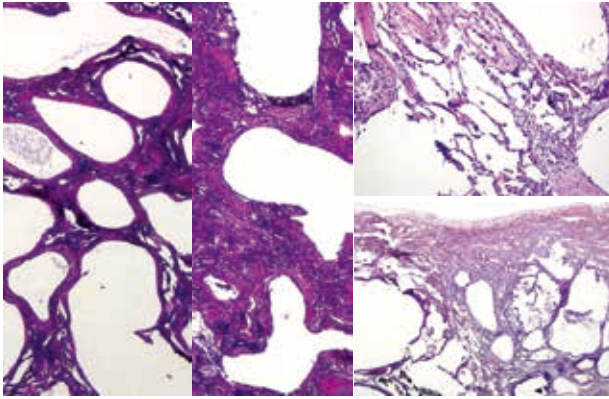


図4 病理解剖所見

左2枚は右肺でDAD pattern, 右上下2枚はUIP patternを示す。

考察

RA で長期間治療中の患者に見られた白血球減少に伴う肺炎で紹介された。当初は薬剤性の白血球減少を疑い、休薬し肺炎の治療を行った。また、白血球減少に対してはGCSFを投与した。骨髓は、正形成で相対的にリンパ球が増加しており、成熟好中球が減少し左方移動が見られ、好中球が末梢で消費されていると考えられた。血液検査では、RFは正常値であったが、抗CCP抗体が高力価であり関節エコーでも、RAとして矛盾しない結果であった。低補体価、皮疹なども見られ、鑑別診断として、悪性RAや全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群などが挙げられた。Felty 症候群でも、低補体価や皮疹、LE細胞や、免疫複合体が検出されることもあり、SLEと共通の自己抗体の検出も報告されている¹⁾²⁾。

治療には、ステロイドが用いられ、白血球増加、脾腫の縮小がみられる³⁾。白血球（顆粒球）減少は、抗好中球抗体や顆粒球特異的抗核抗体が原因していることが想定されており、難治性の場合にはリツキマブ投与でBリンパ球を抑制することで効果があつたとする報告も多数見られている⁴⁾。また、Felty 症候群やSLEにおける白血球減少時のGCSF投与にも注意喚起する報告も見られ注意が必要である⁵⁾。本症例はPSL投与で白血球数は増加し、臨床症状も改善した。退院時にはPSL20 mg / 日を内服し紹介元に逆紹介したが、PCP予防のST合剤は服用していなかった。間質性肺炎で再入院した際には、PCPとしてST合剤とステロイドパルス療法を開始したが、治療効果が得られず間質性肺炎が進行

し、呼吸不全、腎不全の進行、脳梗塞、心筋梗塞を発症し、8月21日死亡した。

同日病理解剖が行われたが、肺からは病原体は検出されず、間質性肺炎所見が見られた。また、腎臓をはじめ多臓器にカンジダが見られカンジダ感染も合併していた。肺はPCPをきっかけに自己免疫的な間質性肺炎が増悪したと考えられた。Felty 症候群に対してステロイドを投与すると、顆粒球が増加することで細菌感染症のリスクは減少するが、ウイルスや真菌などの感染のリスクは高くなる。本症例では病理解剖の結果から考えると、自己免疫による間質性肺炎が残存しており、より強力な免疫抑制が必要であった可能性がある。自己免疫疾患の間質性肺炎は感染症との鑑別が困難であり、合併が疑われる肺炎の治療に難渋する場合は免疫抑制を強力にすることも考慮すべきであるが、その判断は非常に難しい。

結語

Felty 症候群の一例を経験した。ステロイド投与で臨床症状や血球減少は改善したが、間質性肺炎、真菌感染などで死亡した。自己免疫疾患における間質性肺炎の発症時には感染と自己免疫の過剰反応の鑑別を考慮し治療を行うことが必要であると考えられた。

引用文献

- 1) Hellmich Bernhard et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 46: 2384-2391.2002.
- 2) Cohen M Get al. Antihistone antibodies in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis and rheumatism* 32: 1319-1324. 1989.
- 3) George D.L et al. Severe pancytopenia and splenomegaly associated with felty' s syndrome, both fully responsive solely to corticosteroidos. *Clinical Case Reports* 6: 509-512.2017.
- 4) C-R Wang et al. Successful treatment of refractory neutropenia in Felty's syndrome with rituximab. *Scandinavian journal of Rheumatology*.47: 340-341.2017.
- 5) Newman Kam A et al. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus

erythematosus. Autoimmunity reviews 10: 432-437.
2011.